

## 主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	矢 津 啓 之
<b>主 論 文 題 名</b>  Preoperative Aqueous Cytokine Levels are Associated With Endothelial Cell Loss After Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (角膜内皮移植において術前前房水サイトカイン濃度は術後角膜内皮細胞密度減少に関連する)				
<b>( 内 容 の 要 旨 )</b>  水疱性角膜症は、角膜内皮細胞の減少に伴う機能不全により角膜が浮腫をきたし混濁する疾患であり、内眼手術、レーザー虹彩切開術、フックス角膜内皮変性症などが原因となる。近年、より非侵襲的で拒絶反応が少ない角膜内皮移植 (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty) が水疱性角膜症の標準的な治療法となったが、角膜内皮移植術後にわずか数年で移植片機能不全から再失明に至る症例が存在する (関連文献(3))。我々は移植片機能不全の臨床的な危険因子に虹彩損傷が関与することを見出した (関連文献(1))。虹彩と角膜の間には解剖学的に前房水が存在する。そこで、前房水微小環境が角膜内皮移植の予後に関連すると仮説し、本研究では、術前の前房水の炎症性サイトカイン濃度と、角膜内皮移植術後の角膜内皮細胞密度減少の関連について検討した。水疱性角膜症に対し角膜内皮移植を施行した64眼と、併発症のない白内障に対し超音波水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を施行した33眼 (対照群) の計97眼を対象とした。フローサイトメーターを用いたビーズアッセイ法で前房水サイトカイン(Interleukin [IL]-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, Interferon [IFN]- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , monocyte chemotactic protein [MCP]-1, E-selectin, P-selectin, soluble intercellular adhesion molecule [sICAM]-1)濃度を計測し、術後12か月の角膜内皮細胞密度との相関を解析した。その結果、フックス角膜内皮変性症を除く水疱性角膜症眼で、術前のIL-17A、MCP-1、IFN- $\gamma$ 、E-selectinおよびsICAM-1と術後の角膜内皮細胞密度に負の相関を認めた。このことは、前房水サイトカイン濃度は角膜内皮移植後の角膜内皮細胞密度減少を予測するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。さらに、術後12ヶ月の角膜内皮細胞密度と、虹彩損傷をきたす病態 (レーザー虹彩切開術後や緑内障術後など)、移植片のサイズ、術前のステロイドの使用、水晶体の状態 (有水晶体眼または人工水晶体眼) の関連を重回帰分析した結果、「虹彩損傷をきたす病態」が有意に関連していた。これは既報 (関連文献(1)) の、虹彩損傷が角膜内皮移植の予後を左右する、という報告と合致していた。また、ある種の前房水サイトカイン濃度が虹彩損傷の程度と関連すること、全層角膜移植において術前前房水サイトカイン濃度が術後角膜内皮細胞密度減少に関連すること (関連文献(2)) も明らかになった。  本研究成果が契機となり、角膜・前房水・虹彩間の相互作用と強い関連が臨床的に証明され、病的前房水微小環境の変化のプロテオーム解析、環境変化に対する角膜内皮細胞の細胞応答の次世代シーケンサーなど、多層オミックス解析研究に発展し、新たな疾患概念を提唱するに至っている。				